UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1947 N° 17

Un cas de Mononucléose Infectieuse avec Réactions d'Agglutination négatives

THÈSE

POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement en Février 1947

PAR

Claire PEPIN

Pharmacienne

Diplômée de Sérologie

MEMBRES DU JURY

MM SOREL. *Président.*

ANDRIEU, BOUNHOURE, LASSERRE } *Assesseurs.*

DARNAUD, *Suppléant.*

TOULOUSE

IMPRIMERIE DU CENTRE

CAMILLI & FOURNIÉ

28, ALLÉE JEAN-JAURÈS, 28

1947

UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1947 N° 17

Un cas de Mononucléose Infectieuse avec Réactions d'Agglutination négatives

THÈSE

POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement en Février 1947

PAR

Claire PEPIN

Pharmacienne

Diplômée de Sérologie

MEMBRES DU JURY

MM. SOREL, *Président.*

ANDRIEU, BOUNHOURE, LASSERRE — *Assesseurs.*

DARNAUD, *Suppléant.*

TOULOUSE

IMPRIMERIE DU CENTRE

CAMILLI & FOURNIÉ

28, ALLÉE JEAN-JAURÈS, 28

1947

UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

TABLEAU DU PERSONNEL

	MM.
Doyen	CALVET
Assesseur	LEFEBVRE
Doyens honoraires	BARDIER GORSE

Professeurs honoraires

MM. ESCAT, RISPAL, MOOG, MERIEL, CAUBET, RIBAUT, MAURIN, ARGAUD, DALOUS, LAFFORGUE, SERR.

PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	VALLOIS CLERMONT
Histologie et embryologie	N...
Pathologie interne	MOREL
Clinique médicale	TAPIE ROQUES
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	BOULARAN
Clinique chirurgicale et gynécologie	LEFEBVRE
Clinique médicale infantile et puériculture	SOREL (R.).
Clinique de neurologie et psychiatrie	RISER
Clinique ophtalmologique	CALMETTES
Physique biologique et médicale	BUGNARD
Chimie et toxicologie	BRUSTIER
Clin. otho-rhino-laryngologique et chir. maxillo-faciale	CALVET

	MM.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	MERIEL (P.).
Pharmacie	CAUJOLLE
Matière médicale	VINCENT
Clinique obstétricale	GARIPUY
Physiologie	SOULA
Clinique chirurgicale et du cancer	DUCUING
Clinique des maladies des voies urinaires	FABRE (P.).
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	NANTA
Pathologie générale et médecine expérimentale	SENDRAIL
Histoire naturelle	DELAS
Médecine lég. et déontologie	PLANQUES
Bactériologie - Hygiène - Médecine sociale	ANDRIEU
Anatomie pathologique	FABRE (J.).
Chimie biologique	MONNIER (P.)

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Physiologie	M. BAISSET
Obstétrique	GUILHEM.

COURS COMPLÉMENTAIRES

	MM.
Cours d'obstétrique aux élèves sages-femmes	GARIPUY
Cours d'anat. physiol. et pathologique élémentaire aux élèves sages-femmes	GUILHEM
Chimie pathologique	VALDIGUIE (P.)
Chimie minérale	BLANC
Stomatologie	CADENAT
Physique pharmaceutique	AUVERGNAT
Dermatol. et syphiligraphie	BAZEX
Législation pharmaceutique	BOUISSET
Microbiologie	BOUISSET
Bactériologie	LAPORTE

	MM.
Clinique de la tuberculose	MOREL (L.)
Botanique et cryptogamie	Mme DULUCQ-MATHOU
Chimie analytique	BLANC
Hydrologie et géologie	ASTRE
Anatomie médico-chirurgic.	THOMAS
Pharmacodynamie	BOUNHOURE
Thérapeutique	GADRAT
Médecine du travail et Assurances sociales	BOUNHOURE
Clinique O. R. L.	CLAUX
Parasitologie	LASSERRE
Neuro-chirurgie	LAZORTHES
Chirurgie pulmonaire	DAMBRIN (P.)
Urologie	LHEZ

AGRÉGÉS EN EXERCICE

	MM.
Histologie	MAYER BROUSSY
Médecine	GADRAT DARNAUD GERAUD DARDENNE LAPORTE (J.)
Anatomie	LAZORTHES
Physique médicale	MARQUES

	MM.
Chirurgie	VIRENQUE GRIMOUD RIEUNAU DIEULAFÉ DAMBRIN (P.)
Chimie	VALDIGUIÉ BLANC
Pharmacie	COUTURIER
Histoire naturelle	Mme DULUCQ-MATHOU
Ophtalmologie	DFODATI

Secrétaire de la Faculté..... DUCROS

La Faculté déclare n'être pas responsable des opinions émises par les candidats

(Délibération du 12 mai 1891)

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

A MES PARENTS

qui m'ont donné l'exemple d'une vie de travail et de devoir, je dédie ce modeste ouvrage, en témoignage de ma très grande affection.

A MON MARI

en souvenir des joies et des travaux communs.

A MA FILLE JACQUELINE
A MON FILS FRANÇOIS

en témoignage de toute ma tendresse.

A MA BELLE-MERE

dont le dévouement pour mes enfants m'a facilité la fin de mes études.

A MA MARRAINE

en remerciement pour toute sa bonté.

A MES CAMARADES D'ETUDE,
CH. BARTHE ET J. CASIMIRO

A TOUS MES AMIS

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE :

A MONSIEUR LE PROFESSEUR SOREL

PROFESSEUR DE CLINIQUE MÉDICALE INFANTILE

qui nous a toujours accueillie avec beaucoup de bienveillance dans son service, en témoignage de notre respectueuse reconnaissance, pour le grand honneur qu'il nous a fait en acceptant de présider cette thèse.

A NOTRE JURY DE THÈSE :

A MONSIEUR LE PROFESSEUR ANDRIEU

PROFESSEUR D'HYGIÈNE, DE BACTÉRIOLOGIE
ET DE MÉDECINE DU TRAVAIL

dont l'enseignement précis et clair nous a munie des plus solides connaissances d'hygiène et d'immunologie.

A MONSIEUR LE DOCTEUR BOUNHOURE

CHARGÉ DE COURS A LA FACULTÉ
MÉDECIN-CHEF DE L'HÔTEL-DIEU
CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

qui nous a inspiré le sujet de cette thèse et a bien voulu consacrer des heures précieuses à nous conseiller dans sa rédaction. Qu'il veuille bien trouver ici le témoignage de notre profonde gratitude.

A MONSIEUR LE DOCTEUR LASSERRE

CHARGÉ DE COURS A LA FACULTÉ
PHTISIOLOGUE DES HÔPITAUX

que nous remercions pour la spontanéité avec laquelle il a accepté de faire partie de notre jury.

INTRODUCTION

Le syndrome entrevu par Filatow en 1885 et isolé plus tard, au point de vue nosologique, par Pfeiffer en 1899, a reçu tour à tour les diverses appellations de : « fièvres glandulaire, fièvre ganglionnaire, angine à monocytes, mononucléose infectieuse et, enfin, en 1927, à la suite du travail de P. Chevalier, celle d'adénolymphoïdite aiguë bénigne, avec hyperleucocytose modérée et mononucléose prédominante, qui est demeurée classique.

Ces divers termes se justifient non seulement au nom de la clinique, mais encore du point de vue de la pathologie générale.

A l'heure actuelle, on tend de plus en plus à considérer l'adénolymphoïdite aiguë bénigne comme une affection autonome de nature infectieuse, nettement individualisée — dont les aspects cliniques peuvent être très divers — mais qui, d'une façon générale, présente un triple critère caractéristique : symptomatique, hématologique et sérologique.

La réaction de Paul et Bunnel, — à la suite des travaux de ces auteurs sur les agglutinines, basés sur les recherches de Forsmann et de Davidsohn, — a pris, de nos jours, une importance considérable dans le diagnostic de l'A. L. A. B. Il s'agit — et l'accord est unanime à ce sujet, — d'une réaction « para-spécifique », — quasi constante en l'espèce, — dont le caractère positif vient souvent lever très heureusement un doute pénible, sinon tragique, dans l'esprit du clinicien.

Mais à la suite de quelques publications et des travaux critiques élaborés durant ces dernières années, une notion nouvelle tend à se dégager : celle du caractère parfois infidèle de cette réaction. Certes, il s'agit de cas extrêmment rares et cette rareté, ce caractère exceptionnel, constituent en eux-mêmes une part de leur intérêt; cependant, ils ne sauraient l'épuiser. La dissociation possible de la triade

symptomatique classique : signes cliniques, hématologie, réaction de Paul et Bunnel positive mérite donc d'être soulignée.

Tout d'abord, au point de vue clinique, on doit insister sur la rareté de ces cas. Plusieurs d'entre eux paraissent contestables à la vérité; cependant, en dehors des observations de E. Weil, Deumié, celles de Gounelle, de Sohier, de Marchal, etc... répondent au contraire à des cas indiscutables. C'est parmi ces dernières que doit être rangée l'observation qui sert de base à notre travail.

Ici les signes cliniques, les renseignements fournis pour l'étude hématologique, étaient probants et permettaient d'affirmer le diagnostic d'adénolymphoïdite aiguë bénigne avec hyperleucocytose modérée et mononucléose prédominante. Le caractère constamment négatif de la réaction de Paul et Bunnel posait, par contre, un problème extrêmement intéressant et qui n'a pu être résolu.

Dans ce cas, faut-il admettre « l'inertie » du terrain ? L'action négativante du traitement antérieur par les sulfamides ? Il n'est pas facile de répondre à ces questions, en l'état actuel de nos connaissances.

Si de tels faits se multipliaient on se verrait, sans nul doute, dans l'obligation d'admettre, faute d'arguments, de preuves sérologiques, les hypothèses avancées par Clément et par Sohier.

Ces dernières nous conduiraient à une conclusion extrême, à savoir que dans le cadre des réticulo-endothélioses aiguës, curables ou bénignes, une place doit être réservée aux adénolymphoïdites aiguës bénignes avec monocytémie qui, pour des raisons encore inconnues, n'éveillent aucun écho humoral. Conclusion d'attente, certes, mais bien peu satisfaisante à la vérité.

OBSERVATION CLINIQUE

Adénolymphoïdite aiguë bénigne, de forme typhique avec réaction de Paul et Bunnel négative

(Bounhoure-Monnier-M^me^ Pépin)

Le 12 février 1946 entre dans le service du docteur Bonhoure, à l'Hôtel-Dieu, salle Saint-Sébastien, au numéro 7, P... André, âgé de 22 ans et pensionnaire au lycée où il préparait Saint-Cloud. Il est envoyé par le médecin du lycée pour une angine grave avec état septicémique, en vue d'une pénicillo-thérapie éventuelle.

La maladie a débuté le 2 février par un mal de gorge, avec asthénie très marquée, sans élévation de la température et le jeune homme a continué son travail.

Le 5 février, la fatigue générale s'accentue; une dysphagie marquée apparaît et des frissons annoncent l'ascension de la température. Obligé de s'aliter, il entre à l'infirmerie du lycée.

Le 9 février, la température monte à 40°. La dysphagie devient très pénible, et le médecin constate la présence d'une angine pseudo-membraneuse, avec adénopathie sous-maxillaire importante. Il fait aussitôt un prélèvement pharyngé, mais la culture ne révèle pas de bacille diphtérique.

Le 10 février, à la dysphagie maintenant considérable, s'ajoute une épistaxis. L'état infectieux est vraiment sérieux, un traitement sulfamidé est institué :

6 gr. de Thiazomide par jour, poursuivi pendant trois jours.

Malgré cette thérapeutique, la température se maintient entre 39 et 40°.

Le 12 février, le tableau prend un aspect nettement septicémique et le malade est adressé à l'Hôtel-Dieu pour pénicillo-thérapie.

Nous voyons alors ce malade pour la première fois : c'est un jeune homme robuste et nous sommes frappés d'emblée par son asthénie extrême, son état typhique, sa pâleur. Il n'a pas la pâleur d'un anémique, mais le facies pâle à joues violacées d'un infecté.

La température est à 40°.

Le pouls est à 110 et bien frappé.

La dysphagie est telle qu'il ne peut avaler sa salive et est même gêné pour parler.

L'examen de la gorge montre une rougeur diffuse du pharynx, la luette est œdématiée, violacée d'un côté et les amygdales sont

recouvertes d'un enduit blanchâtre épais, prédominant à droite. Ces fausses membranes se détachent facilement, laissant au-dessous des points jaunâtres dans les cryptes, aspect classique de l'angine cryptique.

Le larynx paraît normal, il n'y a pas de paralysie des cordes vocales.

Devant cet aspect inquiétant de la gorge, on recherche *l'adénopathie cervicale* : la palpation révèle, des deux côtés, la présence de plusieurs ganglions sous-maxillaires et carotidiens, de taille variable, allant de celle d'une noisette à celle d'une noix, fermes, mobiles, sans périadénite. La température locale n'est pas modifiée, les ganglions ne sont pas douloureux, mais légèrement sensibles à la palpation.

A l'exploration des *autres zones ganglionnaires*, on trouve :

un ganglion axillaire du volume d'une noisette, à gauche;
un ganglion épitrochléen, à droite;
une micropolyadénopathie inguinale bilatérale, faite de nombreux petits ganglions mobiles, roulant sous le doigt.

Toutes ces adénopathies superficielles ont les mêmes caractères : fermes, non douloureuses mais légèrement sensibles, sans réaction inflammatoire avoisinante.

L'examen radioscopique, pratiqué par la suite, ne révèlera aucune adénopathie médiastinale.

La rate est percutable sur cinq travers de doigts.

Le reste de l'examen est entièrement négatif :

Le foie paraît normal.
L'abdomen est souple, sans météorisme, ni gargouillement dans la fosse iliaque droite.
On ne constate aucun symptôme pulmonaire.
Les bruits du cœur ne sont pas modifiés.
La tension artérielle est de 12,5-6, au Vaquez.
Le système nerveux est indemne.
Les urines ne contiennent pas de sucre, mais quelques traces d'albumine qui disparaîtront au bout de deux jours.

Devant ce tableau clinique, immédiatement angoissant, on demande d'urgence au laboratoire des *examens complémentaires*.

On refait le prélèvement pharyngé :

L'examen direct du frottis ne montre pas l'association fuso-spirillaire de Vincent, mais seulement de nombreux cocci et quelques bâtonnets fortement colorés en violet par la méthode de Gram.
La culture sur sérum de bœuf coagulé ne montre que du staphylocoque doré.

Une hémoculture est confiée au laboratoire de bactériologie de la Faculté (professeur Andrieu). On l'ensemence simultanément sur bouillon glucosé ordinaire et sur bouillon additionné d'acide para-aminobenzoïque, en raison de la sulfamidothérapie à laquelle a été soumis le malade. Dans les deux cas l'hémoculture se révèlera ultérieurement stérile.

On pratique l'examen hématologique qui apporte les renseignements suivants :

Numération globulaire :

G. R. : 4.130.000.
G. B. : 15.200.
H. G. : 85 %.
V. g : 1.

Formule leucocytaire :

Polynucléaires neutrophiles	38
— eosinophiles	0
Lymphocytes	23
Monocytes typiques	23
Moyens mononucléaires atypiques monocytoïdes	15
Plasmocytes	1

Les hématies sont de forme et de dimensions normales :
En somme :

— La série rouge est sensiblement normale.
— L'équilibre leucocytaire est nettement perturbée dans le sens d'une hyperleucocytose modérée avec forte mononucléose affectant principalement les monocytes.

On complète ces données par une *ponction sternale*, qui montre un myélogramme sensiblement normal, avec seulement une légère augmentation du pourcentage des éléments de la série lympho-monocytaire.

Myélogramme :

Polynucléaires neutro	24
— eosino	1
Métamyélocytes neutro	10
Myélocytes neutro	27
— eosino	3
Myéloblastes	1
Lymphocytes	4
Moyens mononucléaires	10
Monocytes	6
Normoblastes	14

On porte alors le diagnostic de mononucléose infectieuse.

Ces résultats hématologiques imposent une *réaction d'agglutination de Paul-Bunnel-Davidsohn* :

Le 13 février : le taux d'agglutination des hématies de mouton est seulement de 1/28.

Après absorption par les antigènes rein de cobaye ou hématies de bœuf, il n'y a aucune agglutination.

On considère la réaction comme négative.

Malgré cela, le diagnostic de mononucléose infectieuse paraissant cliniquement le plus probable, on décide une thérapeutique purement symptomatique, évitant tout traitement offensant, en particulier d'ordre chimiothérapique :

Lavage au bock;
Collutoire au bleu de méthylène;
Gargarisme.

On ajoute un traitement général : tonicardiaque et extraits hépatiques injectables.

EVOLUTION

Pendant six jours, la température se maintient entre 39 et 40°, avec un pouls dissocié à 100. Les fausses membranes s'étendent, puis restent stationnaires, ainsi que les adénopathies.

A partir du dix-huitième jour, la température tombe progressivement jusqu'à l'apyrexie complète, obtenue au vingt-sixième jour. La gorge se déterge, les adénopathies diminuent de volume mais persistent cependant. L'état général s'améliore nettement.

Le 20 février, une nouvelle réaction d'agglutination est totalement négative (aucune agglutination des hématies de mouton).

La formule sanguine refaite le 25 février est peu modifiée :

Polynucléaires neutrophiles.	35
— eosinophiles.	2
Monocytes typiques.	35
Moyens mononucléaires atypiques monocytoïdes.	18
Lymphocytes.	8
Plasmocytes.	2

Le malade quitte l'hôpital, le 26 février, cliniquement guéri, apyrétique, mais présentant encore une pâleur marquée, une asthénie très importante et des adénopathies résiduelles.

Une troisième réaction d'agglutination, pratiquée ce jour-là, se révèle aussi négative :

Sérum pur.	oooooo	o Témoin
» plus rein de cobaye. . . .	oooooo	o T.
» plus hématies de bœuf.	oooooo	o T.

Nous revoyons notre malade le 2 avril, deux mois après le début. Le rhino-pharynx est parfaitement sain; la rate est redevenue normale, mais il persiste encore quelques petites adénopathies cervicales et inguinales. Le teint est pâle. Il existe une asthénie physique et intellectuelle marquée.

La formule sanguine est encore modifiée :

Polynucléaires.	32
Lymphocytes.	48
Monocytes.	20

Une dernière réaction d'agglutination est négative comme les trois premières : il y a lyse plutôt qu'agglutination des hématies de mouton au 1/28 par le sérum simple Aucune agglutination après absorption par le rein de cobaye ou les hématies de bœuf.

Soulignons, pour terminer, que la technique de ces réactions ne peut être mise en cause car, dans la même période, des épreuves sérologiques pratiquées chez un autre malade atteint de mononucléose infectieuse ont été fortement positives.

DISCUSSION DU DIAGNOSTIC

L'observation que nous venons de présenter, en raison du tableau septicémique, d'allure typhoïde, avec angine pseudo-membraneuse et grosse modification hématologique, nous a fait discuter plusieurs problèmes cliniques qui nous paraissent intéressants. Avant d'arriver au diagnostic de mononucléose infectieuse, nous avons du éliminer quelques affections dont la gravité ne nous laissait pas sans inquiétude.

— Tout d'abord, l'aspect de la gorge avec cet enduit pseudo-membraneux et les grosses réactions ganglionnaires pouvaient faire penser à une *diphtérie*. L'atteinte particulièrement sévère de l'état général évoquait même une forme maligne.

Cependant plusieurs arguments s'élevaient contre cette hypothèse : d'une part, l'enduit qui recouvrait les amygdales n'avait ni la cohérence, ni l'adhérence, ni l'aspect nacré des fausses membranes diphtériques.

D'autre part, l'adénopathie généralisée et la splénomégalie présente dès le début, ne recevaient ainsi aucune explication.

Par ailleurs, l'absence de paralysie vélopalatine et de tout trouble oculaire cadraient mal avec la possibilité d'une diphtérie maligne au huitième jour de son évolution.

De plus, l'année précédente, vers le mois de février, ce jeune homme avait reçu trois injections de vaccin triple associé. Ceci permit de suspendre la sérothérapie jusqu'au résultat du prélèvement, dont la négativité justifia notre expectative.

— La gravité de l'état toxi-infectieux posait alors, en l'absence de diphtérie, le problème de la pénicillo-thérapie, envisagée par le médecin traitant. L'espoir, dans l'entourage du malade, d'une amélioration par cette thérapeutique, exigeait de nous une décision rapide et orientait notre esprit vers l'affection qui aurait bénéficié de ce traitement : la *septicémie post-angineuse* (a Bacillus Funduliformis, par exemple). La clinique n'apportant aucun élément qui permit d'affirmer ou de rejeter cette hypothèse, on pratiqua alors une hémoculture en milieu aéro-anaérobie. Elle se montra négative, sans qu'on puisse mettre en cause la sulfamidothérapie antérieure puisqu'on avait eu soin de cultiver le sang sur milieu additionné d'acide paramino-benzoïque.

— Nous avons pensé, à ce moment-là, à la possibilité d'une forme anormale de *dothiénentérie*. L'état pseudo-typhique, la courbe de température, la dissociation discrète du pouls et la splénomégalie militaient en faveur de ce diagnostic. Mais de nombreux signes (et non des moins importants) manquaient : il n'existait aucun trouble digestif, il n'y avait ni météorisme, ni gargouillement dans la fosse iliaque droite. L'atteinte pharyngée était bien une angine authentique et ne rappelait en rien les ulcérations du pilier antérieur décrites par Duguet. Enfin, là encore, les adénopathies restaient sans explication. Par ailleurs, la vaccination triple associée subie antérieurement et le caractère stérile de l'hémoculture donnaient une certitude.

— L'absence de toute éruption permettait d'éliminer au moins provisoirement une scarlatine ou une rubéole, ou tout au moins rendait ces diagnostics bien improbables.

— Arrivés à ce stade, nous n'étions guère rassurés, car nous avions la quasi-certitude de nous trouver en présence d'une hémopathie.

La formule leucocytaire montrant une chute relative des granulocytes et une pourcentage élevé d'éléments mononucléés, confirmait cette impression.

— Un premier diagnostic imposait son spectre : celui d'une *agranulocytose*, ou tout au moins d'un *syndrome agranulocytaire* posant à nouveau le problème pratique de la pénicillo-thérapie.

Mais — d'une part, cliniquement, s'il est légitime de toujours évoquer cette possibilité chez un sujet qui a été soumis à une chimiothérapie sulfamidée, il fallait ici remarquer que l'épisode pharyngé et fébrile était le premier en date et que la sulfamidothérapie n'avait été administrée que le troisième jour et à une dose totale relativement modérée.

— d'autre part, hématologiquement, la numération montrait de façon nette que la granulopénie n'était qu'une apparence, l'hyperleucocytose modérée prouvant qu'en valeur absolue les polynucléaires étaient en nombre pratiquement normal.

Il ne s'agissait donc pas d'une agranulocytose, mais d'une mononucléose.

— Un redoutable dilemme se posait alors : *leucémie aiguë ou mononucléose infectieuse.*

Connaissant la spécificité et la fidélité de la réaction d'agglutination, nous attendions avec intérêt le résultat de cet examen sérologique.

Une réponse positive, nous apportant son absolue certitude, aurait tranché le problème. Sa négativité remettait tout en question.

Alors, seule, une discussion hématologique serrée pouvait nous permettre d'éliminer la redoutable suspicion de leucémie aiguë.

En voici l'exposé schématique :

Tout d'abord, l'étude de la lame ne montrait aucune forme jeune dans la série granulocytaire. Il fut, par contre, très difficile d'affirmer l'absence de formes immatures dans la série mononucléée. On reconnaissait facilement des lymphocytes d'une part, des monocytes d'autre part, typiques. Mais certains éléments étaient très malaisés à classer. Leur aspect normal nous rendait perplexes sur leur identité.

Cependant, la numération globulaire apportait deux arguments contre la leucémie aiguë :

— l'absence de déglobulisation, signe à peu près constant dans cette affection;

— une hyperleucocytose modérée dont le chiffre était loin des taux habituels.

Nous pouvions avoir affaire à une cryptoleucémie et une ponction sternale fut pratiquée. L'aspect quasi-normal du myélogramme permettait, sinon d'éliminer avec certitude ce diagnostic, tout au moins de le rendre pour l'immédiat très improbable. Seule, l'évolution clinique, hématologique et sérologique devait emporter la conviction.

A ce terme, nous avons donc la quasi-certitude que notre malade présente une adénolymphoïdite aiguë bénigne.

Le problème diagnostique étant ainsi résolu, il reste à savoir dans quelle mesure la carence sérologique nous permet d'intégrer ce cas clinique dans le cadre de la mononucléose infectieuse.

Ceci porte le problème sur le plan de la nosologie.

C'est là l'intérêt majeur que nous a paru présenter cette observation. Mais, avant de discuter ce point fondamental, il nous paraît essentiel de rappeler les manifestations bien connues à l'heure actuelle, de la mononucléose infectieuse.

HISTORIQUE

L'extrême banalité des signes qui constituent le tableau clinique de la mononucléose infectieuse explique qu'il ait été très difficile d'isoler cette affection des autres fièvres ganglionnaires.

La découverte de ses caractères hématologiques a permis une meilleure discrimination.

La sérologie enfin est venue serrer de près le problème. Mais, si son habituelle fidélité est précieuse pour le diagnostic, quelques cas, cliniquement et hématologiquement typiques, au cours desquels elle s'est révélée négative, posent encore la question de son autonomie.

— En 1885, *Filatow* entrevoit chez l'enfant « la fièvre ganglionnaire », dont *Pfeiffer* devait donner, quatre ans plus tard, une description précise : état infectieux, avec rougeur de l'arrière-gorge et adénopathie cervicale, évoluant rapidement vers la guérison. Il notait déjà une inconstante splénomégalie et une certaine épidémicité. Ses travaux rencontrèrent de nombreux contradicteurs jusqu'à ces dernières années, où *Comby* discutait encore, en 1939, l'existence, en tant qu'entité morbide, de l'affection nouvelle qu'il avait isolée.

— Au début de ce siècle, sur la classique erreur de diagnostic de *Turck*, naît en 1907 l'ère hématologique :

> « Appelé près d'un jeune homme abattu, fébrile, atteint d'angine nécrotique, il remarque la polyadénopathie et fait un examen de sang. La leucémie aiguë lui paraît certaine. Il ne crut pas devoir cacher aux parents la gravité de l'affection et... fut prié de ne pas revenir. Trois semaines plus tard, il rencontra le jeune homme qui se promenait dans la rue, gai et agile. »

Il désigna ce syndrome du terme de « lymphomatose sublymphémique » ou « pseudo-leucémie lymphoïde spontanément curable ».

— Plusieurs années plus tard, en 1920, deux auteurs américains : *Sprunt* et *Evans* observent une série de six cas groupés qu'ils identifient à la maladie de Turck et les désignent du nom de mononucléose infectieuse, élargissant ainsi le cadre de la maladie.

— L'année suivante, les Anglais *Tidy* et *Morlay* rapprochent la description clinique de Pfeiffer de l'observation hématologique de Turck et identifient « fièvre ganglionnaire » et « mononucléose infectieuse ».

— En 1922, en Allemagne, *Baader* et *Schultz* isolent « l'angine à monocytes », qui leur paraît représenter la forme la plus répandue de cette affection.

— De nombreuses observations groupant les deux ordres de signes : cliniques, hématologiques, furent alors publiées dans tous les pays Ces cas, tantôt classiques, tantôt très atypiques, incitèrent à décrire de nombreuses formes cliniques.

— C'est à *Paul Chevallier*, en 1928, que revient le mérite d'avoir fait, en France, le premier travail d'ensemble de la question, réunissant tous les faits épars sous le vocable large d' « adéno-lymphoïdite aiguë bénigne, avec hyperleucocytose modérée et forte mononucléose ».

— Toutefois, rien ne permettait d'affirmer, en l'absence de tests bactériologiques, qu'on était en présence d'une maladie autonome.

— La découverte, en 1932, de *Paul* et *Bunnel* ouvre la période sérologique.

Ces auteurs étudiaient l'agglutination d'hématies de mouton par le sang de sujets atteints d'affections variées plus ou moins analogues à la maladie sérique où le taux d'agglutinines est augmenté. Ils trouvèrent un chiffre normal pour toutes les maladies envisagées, sauf pour quatre cas de mononucléose infectieuse.

Cette méthode quantitative fut complétée par la découverte d'*Hanganatiziu* et *Deicher* et surtout les travaux de *Davidsohn*, qui permirent une analyse qualitative précise. C'est l'étape la plus récente franchie pour cette maladie. Elle a réalisé un test quasiment spécifique, qui a fait faire d'énormes progrès à son étude. Sa valeur et sa signification pathogénique exactes sont encore à préciser.

C'est en pratiquant systématiquement cette réaction dans tous les cas typiques qu'on démontrera sa constance et sa spécificité, en attendant que la découverte d'un germe ou d'un virus causal puisse en établir sans discussion l'autonomie.

ETIOLOGIE

C'est essentiellement chez le jeune, de 7 à 30 ans, que l'on observe la mononucléose infectieuse. Il semble qu'elle soit plus fréquente chez l'homme que chez la femme. De nombreux auteurs font remarquer qu'elle a une prédilection pour les professions libérales et qu'on la voit essentiellement chez les médecins et dans le milieu paramédical. Ceci paraît dû à ce que la mononucléose infectieuse ayant souvent une évolution très bénigne, beaucoup de malades ne viennent pas consulter le médecin pour une affection ne les obligeant pas à arrêter leur travail, et que les sujets vivant en milieu hospitalier sont examinés plus soigneusement et se prêtent avec plus de facilité aux recherches de laboratoire.

La maladie se voit avec prédilection en février et mars, comme beaucoup d'autres infections, telles que : pleurésies, congestions pulmonaires, pytiriasis rosé de Gibert

Paul note qu'elle semble présenter des éclipses, comme celle qui se produisit pendant la guerre de 1914-1918.

Au point de vue épidémiologique, sa contagiosité paraît faible. On observe surtout des cas sporadiques. Un examen systématique de l'entourage a permis, plusieurs fois, de dépister des formes frustes ou inapparentes, expliquant la transmission de la maladie. Tous ces faits semblent bien prouver que tous les cas de fièvre ganglionnaire ne doivent pas être assimilés à la mononucléose infectieuse, puisque c'est surtout chez les petits enfants que l'a trouvée Pfeiffer et qu'il insistait sur son caractère épidémique.

Sa contagiosité qui, pour être faible, n'en est pas moins certaine, a fait rechercher un germe spécifique. De nombreux travaux orientés dans ce sens, n'ont pas encore permis d'isoler d'élément figuré. Nyfeld avait cru voir dans Listerella Monocytogenes le germe causal de cette affection, mais il a été démontré depuis que ce n'était qu'un germe de sortie.

Des essais de transmission expérimentale ont permis de penser que l'agent étiologique était un *virus filtrant*. *Van den Berghe* et *Liessens* ont injecté, au Macacus Rhesus, du sang prélevé chez un enfant atteint d'adéno-lymphoïdite aiguë. Chez l'animal inoculé, apparut une monocytose avec réaction d'agglutination faiblement positive. Ils montrèrent que la maladie expérimentale était transmissible en série, même avec le liquide passé à travers des filtres retenant tous les germes bactériologiques.

Des expériences semblables, mais avec contrôle sérologique pratiqué sur les deux éléments de l'expérience, ont été faites par Wising puis Sohier. *Wising* réalisa chez le singe, avec des broyats de ganglions en inoculation intra-cérébrale et sous-cutanée, des phénomènes morbides voisins de la maladie humaine : fièvre, adénopathies généralisées, mononucléose sanguine. Il réussit cinq passages successifs de singe à singe. Un assistant blessé au cours des manipulations par un couteau qui avait coupé un ganglion de singe, présenta, sept jours après, une forme fruste de mononucléose infectieuse, mais avec une sérologie positive. Enfin, transfusant cinq étudiants volontaires avec du sang de malade, prélevé à la phase aiguë, il réussit à réaliser chez l'un d'eux une forme typique.

En France, *Sohier*, effectuant des expériences analogues, transmit la maladie aussi bien de l'homme au singe qu'inversement, chez un jeune dément.

Ces recherches ont confirmé l'hypothèse de la nature infectieuse et transmissible de cette affection et, en attendant que soit connu de façon plus précise son agent causal, on est en droit de ranger la mononucléose infectieuse dans le cadre des maladies à virus filtrant.

CLINIQUE

Dans l'observation que nous apportons, les principales manifestations cliniques de la mononucléose infectieuse étaient présentes : angine, polyadénopathies primitivement cervicales, splénomégalie, signes généraux d'infection avec asthénie marquée.

Dès le début, avant même que monte la température, il existe une fatigue considérable. Elle est la seule manifestation clinique de la période d'incubation, dont la durée reste à préciser. Les autres symptômes apparaissent alors, sans chronologie typique.

L'angine peut emprunter tous les types connus de lésions pharyngiennes. Elle peut être si discrète que le malade l'ignore, le médecin doit alors la rechercher, guidé par les autres manifestations cliniques. Il trouvera une muqueuse rouge, quelquefois légèrement violacée.

— A l'opposé, l'angine peut prendre un aspect alarmant. La gorge est douloureuse, il existe de la dysphagie et même une cer-

taine gêne pour parler. Des fausses membranes grisâtres recouvrent les amygdales, s'étendent même à la luette et aux piliers. L'haleine est fétide. Il est impossible de ne pas suspecter une diphtérie. On a recours immédiatement au contrôle bactériologique, on peut même être amené à faire une injection de sérum, sans attendre la réponse du laboratoire. Il faudra, d'ailleurs, en tenir compte dans l'interprétation des résultats sérologiques, le taux des agglutinines étant augmenté par la sérothérapie.

— La forme ulcéro nécrotique de Vincent prête parfois à confusion, d'autant plus que le laboratoire peut affirmer la présence de l'association fuso-spirillaire. Mais elle n'est alors qu'une infection secondaire, sans aucune valeur étiologique. D'ailleurs, on tend de plus en plus à nier à cette affection toute autonomie clinique et à en faire un syndrome de surinfection secondaire, probablement par exaltation du microbisme buccal.

— Enfin, les ulcérations amygdaliennes peuvent devenir très profondes et s'accompagner d'une fétidité intense de l'haleine. L'aspect gangréneux de l'angine fait redouter alors une agranulocytose ou une leucémie.

Quel que soit son type, l'angine ne s'efface que lentement; elle « traîne » volontiers dix à vingt jours, signe qui frappe le médecin et permet de redresser rétrospectivement le diagnostic.

Les *adénopathies* ne manquent jamais. Leur absence totale n'a été signalée qu'une fois, au cours d'une forme hépatosplénique dont l'observation a été publiée par F. Trémolières, J. Lereboullet et M. Duret dans la Société Médicale des Hôpitaux de Paris de 1939. Les ganglions sous-maxillaires et cervicaux sont les premiers touchés, l'atteinte s'étend plus ou moins vite aux autres territoires superficiels : ganglions cervicaux postérieurs, sus-claviculaires, axillaires, épitrochléens et inguinaux. La généralisation ne se fait pas cependant toujours suivant ce type classique : P. Chevallier insiste sur les formes à début inguinal. Elle peut ne pas se faire, les ganglions du cou restent seuls touchés.

Cette polyadénopathie doit être recherchée systématiquement, car les ganglions sont peu hypertrophiés, et peuvent passer inaperçus à un examen superficiel. Du volume d'un pois à celui d'une amande, ils n'adhèrent pas à la peau, ni aux plans profonds et roulent sous le doigt. Fermes ou même durs, ils sont nettement distincts les uns des autres; en un mot : il n'y a pas de périadénite.

Jamais ils ne suppurent : M. Jambon et R. Favre, de Montpellier, citent un cas où une adénopathie pseudo-phlegmoneuse, ayant entraîné une incision chirurgicale, fut le seul signe de mononucléose infectieuse pendant dix jours; l'intervention ne révéla aucune zone de ramollissement.

Dans plus de 50 % des cas, *la rate* est hypertrophiée; mais elle est rarement très volumineuse : elle déborde tout au plus d'un ou deux travers de doigt. Quelquefois, on peut accrocher, au moment de l'inspiration, son pôle inférieur. Mais, le plus souvent, seule une matité sur quatre ou cinq travers de doigts révèle son augmentation de volume.

La fièvre ne peut pas, non plus être systématisée. Elle peut apparaître brusquement, annoncée par quelques frissons, ou monter progressivement.

D'intensité variable, à 38°, 39° ou 40°, elle tombe au bout de quatre ou cinq jours dans les formes écourtées, ou se maintient en plateau pendant une dizaine de jours, simulant une typhoïde. Elle prend parfois le type oscillant, à petites oscillations de quatre ou cinq jours. On a même signalé des formes à rechutes, avec aspect ondulant.

Le pouls est parallèle à la température, ou légèrement dissocié comme dans notre observation.

La fatigue du début persiste et s'accentue; cette asthénie physique et intellectuelle est un signe sur lequel on doit insister, parce qu'il ne manque jamais et se prolonge longtemps dans la convalescence.

Tels sont les quatre symptômes cardinaux de la mononucléose infectieuse. s'ils sont tous présents, le diagnostic est facile; mais l'un d'eux peut manquer. Nous avons déjà signalé un cas sans adénopathie. Il en est où manque l'angine Il existe également des formes ambulatoires sans température. Par contre, d'autres signes peuvent venir charger le tableau. Ils sont plus rares : on les désigne sous les termes d'accessoires ou de secondaires; ils sont cependant typiques de cette maladie :

La conjonctivite a été assez souvent signalée en Amérique. Paul Chevallier, en France, a insisté sur sa spécificité et décrit ses caractères d'érythème en plaques, bien circonscrit, d'apparence granitée. G. Marchall, en 1933, en cite un cas qui a duré dix jours. Ce signe existait également chez le malade de Jambon et Favre, déjà signalé.

L'ictère a suscité un regain d'intérêt depuis qu'il a été individualisé comme forme clinique par Chevallier, qui groupait les observations de Noegeli. M^lle^ Schmideiny, Carnot, Mackey et Wackefield. En 1938, de Vries observe un ictère catarrhal sans autre manifestation morbide, mais avec mononucléose sanguine et réactions d'agglutination positives.

En 1939, Cathala cite un cas analogue authentifié par une sérologie positive, dans la *Société Médicale des Hôpitaux de Paris* du 26 mai 1939.

Les éruptions cutanées, relativement rares, peuvent présenter des aspects divers; mais, le plus souvent, le rash est rubéoliforme, ce qui, ajouté à la mononucléose et à la présence de cellules plasmocytaires, oblige à préciser le diagnostic par le test sérologique.

Enfin, *la méningite séreuse bénigne*, exceptionnelle, a été signalée surtout par Gsell qui en a publié trois cas. Elle est à rapprocher des méningites lymphocytaires curables, dans le cadre des affections à virus filtrant neurotrope.

M. Jambon et R. Favre, dans *Le Sang*, 1942-43, insistent sur la valeur de ces signes : « La confrontation de nombreuses formes publiées comme atypiques (spléniques, hépato-spléniques, ictériques, hémorragiques) tend à donner plus d'importance à certaines déterminations reléguées au rang de symptômes accessoires ou anormaux. Le groupement syndromique le plus complet de la mononucléose infectieuse comporte :

— angine ulcéreuse,
— adénopathies,
— hépatite, avec ou sans ictère.
— avec ou sans syndrome hémorragique.
— splénomégalie,
— conjonctivite,
— érythème roséolique.

l'argine à monocytes et la fièvre ganglionnaire aiguë n'étant que des formes frustes, incomplètes.

Cependant, dans l'immense majorité des cas, ces signes secondaires sont absents et il est impossible d'affirmer cliniquement que l'on est bien en présence d'une mononucléose infectieuse.

On a recours alors à un examen hématologique qui apportera au clinicien des renseignements fondamentaux.

HEMATOLOGIE

Le critère hématologique a une importance diagnostique fondamentale. Avant la découverte des tests sérologiques, c'est lui qui a pratiquement permis d'isoler l'affection que nous étudions. Mais il est indispensable de bien préciser ses caractères; car, s'il apporte, lorsqu'il est typique, un appoint considérable au diagnostic, il peut, s'il est mal interprété, orienter l'esprit vers le sombre pronostic de la leucémie aiguë.

Un signe négatif de grande valeur réside dans l'intégrité de la série rouge. On note, tout au plus, une légère anémie, sans altération qualitative des hématies. Le taux d'hémoglobine est sensiblement normal. Il n'existe, enfin, aucun trouble de la crase sanguine, permettant de suspecter une atteinte des thrombocytes.

Il existe habituellement une hyperleucocytose modérée, variant de 8.000 à 30.000 éléments par mm^3. On a même noté, dans quelques observations, un taux d'éléments blancs normal ou légèrement abaissé.

Le nombre des polynucléaires est le plus souvent diminué; mais la granulopénie apparente de l'hématogramme est plus ou moins compensée par l'hyperleucocytose, qui ramène le taux absolu des granulocytes à un chiffre sensiblement normal.

P. Chevallier et G. Marchal ont noté une altération qualitative, caractérisée par l'apparition de granulations dites toxiques. Ce déficit fermentaire ne doit pas faire classer la mononucléose infectieuse dans les syndromes agranulocytaires; mais impose une suprême prudence vis-à-vis des médications chimiothérapiques telles que : sulfamides, pyramidon, etc...

La lésion essentielle touche les mononucléaires. Leur modification soulève de nombreuses discussions morphologiques. On constate habituellement, sur les lames, trois sortes d'éléments :

1° des lymphocytes typiques, auxquels on rattache, selon les conceptions hématologiques modernes, les grands et moyens mononucléaires normaux ou paranormaux.

2° des monocytes, à protoplasme « ciel d'orage », et à noyau encoché excentrique,

3° Enfin, des mononucléaires atypiques, voisins des plasmocytes et des cellules de Turck, qui apparaissent, d'ailleurs, en petit nombre, sur certaines préparations. Leur taille de 15 à 20 μ, leur protoplasme hyperbasophile, sans granulation azurophile, et leur noyau ovalaire, excentrique, rouge violacé, dont le dessin chromatinien est difficile à voir, les rapprochent des cellules de Turck. Par contre, l'existence d'une zone claire périnucléaire, avec hyperchromie périphérique, les apparentent aux plasmocytes, dont ils n'ont pas cependant le noyau radié.

Ce sont ces cellules qui donnent un aspect pseudo-leucémique à l'hématogramme. Leur hyperbasophilie, qui peut paraître inquiétante, ne permet pas cependant de les rapprocher des éléments blastiques. La persistance de ce caractère, au cours de toute l'évolution, permet, en effet, d'éliminer la suspicion d'une immaturité.

Leur origine est encore très incertaine :

Pour Chevallier ce sont des leucocytes malades, ce qui explique leur coloration atypique.

Sabrazès, se basant sur leur parenté avec les plasmocytes et les cellules de Turck, les fait dériver du tissu réticulo-endothélial.

Schultz admet, au contraire, leur origine lymphoïde.

On a cherché à élucider la question de leur genèse, en étudiant les modifications anatomiques de la moelle osseuse et des centres lymphoïdes. Les ponctions sternales, qui ont été pratiquées, n'ont pas montré de réaction notable du tissu médullaire. On a noté, par contre, une augmentaiton discrète des éléments mononucléés, comparable à celle du sang circulant. Il est possible d'ailleurs que ces modifications proviennent du sang mélangé à la pulpe médullaire. Les biopsies ganglionnaires n'ont pas permis davantage de trancher la question. Les adénogrammes ont un aspect voisin de ceux trouvés dans la rubéole. Les rares examens histo-pathologiques, actuellement connus, ont montré tantôt une hyperplasie réticulaire, tantôt une prolifération lymphoïde, qui ne donnent aucun renseignement sur l'origine des éléments atypiques présents dans le sang.

Suivant l'idée que chaque auteur se fait de la mononucléose infectieuse, il rapproche arbitrairement ces formes anormales de la série lymphocytaire ou de la lignée monocytique.

Sohier dit dans sa monographie, p. 51 :

« Nous-même, dans certaines observations publiées antérieurement, avons compté à tort comme des monocytes des éléments que, désormais, après confrontation de nos observations de mononucléose infectieuse, en fonction des résultats de la réaction d'agglutination, et étude plus complète des faits publiés, nous classons parmi les moyens mononucléaires atypiques ».

C'est dire combien il peut être délicat de cataloguer ces éléments du strict point de vue hématologique et de faire abstraction de toute idée préconçue dans la recherche de leur identité et de leur origine.

Enfin, on a constaté souvent, au cours de certaines adénolymphoïdites aiguës bénignes, une hypermonocytose vraie.

Elles posent la question de l'existence d'une « angine à monocytes », maladie différente, selon Sohier, de la mononucléose infectieuse. Nous soulevons là le problème de l'identité nosologique de ces observations; nous le discuterons plus loin, à la lumière des tests sérologiques, qu'il nous reste à exposer.

EVOLUTION ET PRONOSTIC

La mononucléose infectieuse est une affection bénigne dont la guérison spontanée se produit habituellement au bout de deux à trois semaines. C'est là un fait capital qu'on ne saurait méconnaître.

L'angine et la fièvre disparaissent les premiers, tandis que régresse la splénomégalie. Par contre, l'asthénie et les adénopathies persistent très longtemps : elles constituent les premiers et les derniers symptômes de la maladie.

Cette guérison n'est d'ailleurs pas toujours définitive : on peut observer des rechutes et des récidives qu'il importe d'authentifier par le laboratoire.

La formule sanguine revient beaucoup plus lentement à la normale, souvent au bout de plusieurs mois seulement.

Mais, quelle que soit la gravité des symptômes, même s'ils paraissent inquiétants au point de donner à l'affection un aspect septicémique ou pseudo-leucémique, toujours, au bout d'un temps plus ou moins long, on assiste à une atténuation de tous les signes, et la maladie guérit.

Le pronostic immédiat de la mononucléose infectieuse est donc dominé par la bénignité.

On ne connaît que quatre cas de mort, publiés par Thomsen et Wintrup dans une statistique portant sur cinq cents cas.

Mais on peut, avec le Prof. Laubry et Marchal; émettre quelques réserves sur le pronostic éloigné, il y a lieu de rappeler l'opinion de ces auteurs cliniques.

« Nous nous demandons, toutefois, si l'atteinte assez mystérieuse des ganglions, ne prédispose pas ceux-ci à un avenir plus redoutable ».

L'horizon pathologique de ces malades demeure assombri par la redoutable menace d'une lymphogranulomatose maligne de Hodgkin, à échéance plus ou moins tardive.

SÉROLOGIE

Mécanisme de la réaction

Avant d'exposer la technique de la réaction d'agglutination telle qu'elle est réalisée actuellement dans tous les laboratoires, il est nécessaire de faire un bref rappel historique des données immunologiques qui ont amené sa découverte.

— En 1909, *Friedberger et Hartoch* constatent que le sérum de lapin anti-mouton tue rapidement le cobaye auquel ils l'injectent par voie veineuse. Mais, en neutralisant avec des hématies de mouton, la sensibilisatrice spécifique, ils rendent ce sérum atoxique pour le cobaye.

C'est en 1911 que les travaux de *Forssmann* devaient expliquer ce fait, en apparence paradoxal.

Il montra qu'en injectant au lapin des organes broyés de cobaye, on pouvait obtenir un sérum anti-mouton. Il existait par conséquent, chez le cobaye, des antigènes hétérologues, appelés antigènes « F », identiques à ceux que contiennent les hématies de mouton. Les anticorps « F » présents dans le sérum de lapin anti-mouton, en se combinant aux antigènes « F » des organes de cobaye, amènent la mort brutale de cet animal.

En 1924, *Hanganatziu* remarque que le sang des sujets des groupes B et O, et de ceux qui avaient reçu du sérum de cheval contenait une sensibilisatrice agglutinant les hématies de mouton.

En 1932, *Paul et Bunnel*, étudiant le taux d'agglutination au cours de diverses affections morbides plus ou moins voisines de la maladie sérique, constatent qu'il est très élevé dans quatre cas de mononucléose infectieuse.

En 1938, enfin, *Davidsohn* complète cette découverte par des précisions qualitatives du plus haut intérêt. Il remarque que les agglutinines des sujets des groupes B et O ou de ceux qui présentaient une maladie sérique étaient absorbées en totalité par les extraits de rein de cobaye et incomplètement par les hématies de bœuf cuites à 100°.

Il en conclut qu'elles devaient surtout contenir des anticorps « F ».

Par contre, les agglutinines de la mononucléose infectieuse n'étaient pas absorbées par le rein de cobaye, mais complètement neutralisées par les hématies de bœuf.

C'est donc qu'elles étaient surtout constituées par des anticorps « B », présents dans les globules rouges de bœuf et différents du type Forssmann.

Dès lors, on pouvait admettre que l'antigène « hématies de mouton » est double : il contient un antigène « F » et un antigène « B », encore mal individualisé.

Le taux d'agglutination est augmenté au cours de la maladie sérique et chez les sujets des groupes B et O, parce que leur sérum contient l'anticorps « F » : c'est pourquoi il est neutralisé par le rein de cobaye.

L'agglutinine « B » explique la forte agglutination au cours de la mononucléose infectieuse. Il est normal qu'elle soit absorbée par les hématies de bœuf.

Tels sont les faits qu'il était nécessaire de rappeler avant d'étudier la technique des réactions sérologiques.

La réaction de Paul et Bunnel se rapproche des autres réactions *paraspécifiques*, telles que celle de Bordet-Wassermann dans la syphilis.

L'agglutination des hématies de mouton dans la mononucléose infectieuse peut s'expliquer, selon Sohier, de deux manières :

— ou bien l'agent causal et les hématies de mouton ont une fraction antigénique « B » identique;

— ou bien le virus filtrant de cette maladie démasque, dans le sérum de sujets qui en sont atteints, un endoantigène lipidoprotidique (analogue aux réagines syphilitiques).

Cet auteur a cherché à vérifier ces hypothèses par deux séries d'expériences.

Il a tout d'abord étudié le rôle des divers agents isolés au cours de cette affection. Aucun des germes successivement mis en cause n'a modifié le taux d'agglutination chez les animaux sur lesquels il a été expérimenté. Ceci était d'ailleurs à prévoir puisque, ainsi que nous l'avons dit plus haut, la mononucléose infectieuse est vraisemblablement due à un virus filtrant.

Sohier a cherché à reproduire alors le sérum de cette maladie en neutralisant les agglutinines « F » et conservant les sensibilisatrices « B ». Il a d'abord injecté les hématies de mouton au cobaye, mais les agglutinines du sérum obtenu ne furent pas absorbées par les hématies de bœuf. Il a essayé alors d'obtenir chez le lapin, par injection intraveineuse d'hématies de bœuf, le résultat recherché. Là encore, les sensibilisatrices obtenues ne furent absorbées ni par les hématies de bœuf, ni par le rein de cobaye.

Il répéta les mêmes expériences en faisant les injections intrapéritonéales. Il obtint un résultat positif chez un seul lapin en expérience; le sérum présenta tous les caractères de celui de la mononucléose infectieuse. Toutes les autres tentatives échouèrent. C'est donc que les agglutinines obtenues étaient différentes de celles de la

mononucléose infectieuse, puisqu'elles n'étaient absorbées que par certaines hématies de bœuf.

En conclusion, malgré l'intérêt que présentent ces recherches, aucun résultat certain n'a encore été obtenu.

TECHNIQUE DE LA RÉACTION D'AGGLUTINATION

Depuis les travaux de Davidsohn, l'étude sérologique de la mononucléose infectieuse comprend deux séries de réactions :

— On recherche, tout d'abord, le taux d'agglutination des hématies de mouton par le sérum du malade préalablement chauffé à 56°.

— Dans un deuxième temps, on fait une étude qualitative de cette agglutination. On recherche les taux d'absorption par les hématies de bœuf et le rein de cobaye.

Cette méthode générale est universellement adoptée.

On applique en France la technique que Demanche a mise au point en simplifiant les travaux originaux de Davidsohn. Chaque laboratoire y apportant des modifications de détail, nous décrirons la technique utilisée pour l'observation que nous présentons.

On a utilisé pour la réaction :

— Le sérum du malade chauffé à 56° pendant 30 minutes.

— L'antigène hématies de bœuf, dilué à 20 %, réparti en ampoules de 2 cc^3, et tyndallisé par trois chauffages à 60°, à 24 heures d'intervalle.

— L'antigène rein de cobaye, broyé au pilon, dilué et tyndallisé comme le précédent.

— Une suspension à 2 % de globules rouges de mouton.

Dans un premier temps, on réalise l'absorption :

On met en contact 0,2 cc^3 du sérum du malade avec 0,8 cc^3 de chacun des deux antigènes.

On maintient à la température du laboratoire pendant une heure, en agitant tous les quarts d'heure.

On centrifuge alors ces deux tubes à 1.500 tours pour éliminer l'antigène.

Dans un deuxième temps, on recherche le taux d'agglutination des hématies de mouton :

— par le sérum pur.
— par le sérum dont les agglutinines ont été saturées par :
  — le rein de cobaye,
  — les hématies de bœuf.

Les dilutions sont les suivantes :

Tubes	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Témoin
Sérum physiologique	0,4 dans le premier tube ; 0,25 dans les autres.										
Sérum à expertiser	0,1 – mélanger, reporter 0,25 dans le tube suivant et ainsi de suite pour les tubes 3, 4, 5, etc , jusqu'au 10e dont on retire 0,25 qu'on jette.										
Dilution de G. R. mouton	0,1 dans chaque tube d'une dilution à 2 °/₀ d'hématies de mouton.										
Dilution obtenue	1/7	1/14	1/28	1/56	1/112	1/224	1/448	1/896	1/1792	1/3584	0

La lecture des réactions est faite :

après deux heures sur lames, au microscope (oculaire 3, objectif 4, grossissement 140);

elle est vérifiée, après 24 heures à la température du laboratoire, par exemen macroscopique.

La traduction des résultats est établie suivant la notation utilisée pour le benjoin colloïdal :

2 : gros agglutinat. — 1 : agglutination faible. — 0 : pas d'agglutination.

INTERPRÉTATION DES RÉSULTATS

Pour les sérums des groupes B et O :

l'agglutination est faiblement augmentée;
l'absorption par le rein de cobaye totale;
l'absorption par les hématies de bœuf faible.

La réaction s'écrit :

Sérum pur A..... ..... 2222000000 Ot
Sérum cobaye B ..... 1000000000 Ot
Sérum bœuf C ..... 2200000000 Ot

Dans la maladie sérique :

le taux est un peu élevé;
l'absorption par le rein de cobaye totale,
et forte par les hématies de bœuf.

A : 2222200000 Ot
B : 0000000000 Ot
C : 1000000000 Ot

Dans la mononucléose infectieuse :

le taux d'agglutination dépasse, avec cette technique, le 1/224° et peut atteindre des chiffres très élevés, même au delà du 10° tube;
l'absorption par le rein de cobaye est nulle;
elle est, au contraire, complète par les hématies de bœuf :

A : 2222221000 Ot
B : 2222100000 Ot
C : 1000000000 Ot

On admet, avec Demánche, que la réaction est négative, quand le taux est inférieur ou égal à 1/56°; elle est douteuse au 1/112°.

Les réactions d'agglutination, comme le montre cet exposé, sont faciles à lire et à interpréter.

Cependant, des difficultés peuvent se présenter chez les sujets ayant reçu du sérum de cheval.

Dans un article publié dans la *Presse Médicale* du 28 septembre 1946, *Sohier et Girier* signalent cinq cas de réactions de Paul et Bunnel complètement positives chez des sujets traités par du sérum de cheval ou de lapin.

Ils ont recherché s'il n'était pas possible de différencier les agglutinines apparues après sérothérapie de celles de la mononucléose infectieuse, en modifiant les épreuves sérologiques.

Ils ont d'abord essayé de changer les antigènes d'absorption. Les résultats furent négatifs ou inapplicables en pratique. Ils ont, par contre, réussi à dissocier ces deux types en changeant l'antigène d'absorption.

Leurs conclusions sont les suivantes :

Quand un sérum, donnant une réaction d'agglutination complètement positive, agglutine les hématies de lapin nettement

moins que les hématies de mouton, il provient d'une mononucléose infectieuse. Dans le cas contraire, on peut affirmer l'injection antérieure de sérum équin, sauf si le taux d'agglutinines anti-mouton est égal ou inférieur à 1/160° (car les hématies de lapin peuvent être agglutinées jusquà 1/160° par un sérum humain « normal »). Avec les hématies de cheval, ils ont constaté que les agglutinines étaient neutralisées dans la mononucléose infectieuse par les hématies de bœuf bouillies, tandis qu'elles n'étaient que très faiblement absorbées chez les sujets traités par sérothérapie.

On conçoit l'intérêt de ces réactions pour étudier la sérologie des malades présentant un syndrome d'adéno-lymphoïdite aiguë à qui on a fait du sérum de cheval.

Elles apportent aux épreuves de Paul-Bunnel-Davidsohn un appoint considérable dans la discussion de ces cas complexes et permettent de résoudre les problèmes difficiles posés par ces malades.

EVOLUTION DES MODIFICATIONS SEROLOGIQUES

La durée de la réaction

Les agglutinines caractéristiques apparaissent au cours de la deuxième semaine qui suit le début de l'infection. Mais il est souvent très difficile de préciser celui-ci. Cependant, il semble bien que les deux cas extrêmes aient été signalés, l'un par Sohier, qui a vu une réaction positive au sixième jour; l'autre par Demanche et Worms, chez un malade dans le sérum duquel les agglutinines spécifiques n'apparurent qu'à la cinquième semaine.

La durée de la réaction est également très variable.

Davidsohn cite le chiffre maximum de 296 jours; mais, le plus souvent, la négativation est plus précoce.

D'après Demanche, l'apparition d'agglutinines du type Forssmann marque, entre le deuxième et le cinquième mois, la fin de la réaction.

Evolution en fonction de la clinique et de l'hématologie

Certains auteurs notent un parallélisme entre l'élévation du taux et la gravité des symptômes présentés.

D'autres cliniciens ont signalé, au contraire, des formes très graves avec un taux peu élevé.

Le 5 mai 1939, Demanche a présenté à la Société Française d'Hématologie trois observations au cours desquelles il étudie les rapports entre la sérologie et l'hématologie.

« Les réactions sérologiques ont d'abord suivi une marche parallèle à celle des réactions sanguines. Très fortes au début de la maladie, elles ont diminué rapidement et régulièrement d'intensité... Mais à cette première phase de décroissance progressive, dont la durée dépasse déjà celle des signes hématologiques, succède une longue période de stationnement... »

La guérison de la mononucléose infectieuse se fait donc en trois temps :

— disparition des signes cliniques;
— retour plus lent à la normale de la formule sanguine;
— sérologie persistante permettant un diagnostic rétrospectif.

En effet, ces réactions sont, en général, d'une remarquable fidélité. Cependant, quelques observations dans lesquelles elles se sont montrées en désaccord avec la clinique et l'hématologie posent le problème de leur spécificité.

VALEUR DE LA RÉACTION D'AGGLUTINATION

Elle s'est révélée, en effet, positive mais d'une manière tout à fait exceptionnelle dans des affections qui ne présentaient aucun rapport avec la mononucléose infectieuse.

Wising en cite cinq cas, dont deux chez des sujets ayant reçu une transfusion sanguine deux jours auparavant.

Stuart signale le fait chez un méningitique traité par du sérum.

Demanche l'a constaté chez un diabétique et un rhumatisant.

Kent au cours d'une leucémie aiguë à monocytes.

Toutes ces observations sont fort discutables, car il ne semble pas que le contrôle qualitatif d'absorption ait été effectué.

D'ailleurs, cette anomalie ne saurait étonner de la part d'une réaction paraspécifique et ne diminue pas la valeur de ce test, puisqu'on ne discute pas les exceptions analogues qui se produisent avec la réaction de Bordet-Wassermann par exemple.

Plus intéressants sont les cas inverses, où la clinique et l'hématologie permettent de poser le diagnostic d'adéno-lymphoïdite aiguë bénigne, alors que les réactions d'agglutination sont indiscutablement négatives. Nous avons pu en relever, dans la littérature médicale quelques observations, mais, pour toutes, le diagnostic de mononucléose infectieuse ne paraît pas évident. Aussi allons-nous les passer en revue pour ne pas admettre à priori un diagnostic discutable.

— *P.-E. Weill et Askenazy* ont publié, dans *Le Sang*, 1938, deux cas qui ne mettent pas en cause, d'ailleurs, la réaction d'agglutination puisque les diagnostics portés étaient ceux d'adénopathies secondaires d'un impétigo et d'une diphtérie.

— L'observation rapportée par *Deumié, Brumpt et Thomas*, dans le même journal, en 1940-1941, était plus discutable. On pouvait hésiter entre adénolymphoïdite aiguë bénigne et rubéole, mais une plasmocytose sanguine voisine de 15 % rendit cette dernière hypothèse plus vraisemblable et l'on ne devait pas, dès lors, s'étonner de la négativité de la réaction d'agglutination.

Par contre, six cas de mononucléose paraissant indiscutables, avec réactions sérologiques négatives, ont été publiées depuis 1939.

— *Gounelle et Follin* présentèrent, le 5 mai 1939, à la Société Française d'Hématologie, l'observation d'une forme à début inguinal avec rechute et syndrome digestif.

Cliniquement, il existait tout d'abord des signes classiques : adénopathie inguinale-splénomégalie-asthénie et température à 39°. Puis apparut une angine rouge accompagnée d'adénopathies cervicales. Parmi les signes accessoires, on notait une importante hépatomégalie, des douleurs abdominales, probablement par atteinte des plaques de Peyer.

L'examen de sang montra un taux normal de globules rouges à 5.900.000, et une hyperleucocytose modérée à 13.500.

Une première formule leucocytaire révéla 85 % d' « éléments mononucléés » pour 15 % de polynucléaires neutrophiles.

Un second hématogramme, plus soigneux, montra : 70 monocytes, 3 lymphocytes et 27 polynucléaires.

Trois réactions de Paul et Bunnel furent négatives. Cependant, la deuxième réaction montra une agglutination qualitativement typique de la mononucléose infectieuse. Mais le taux au 1/20e parut insuffisant pour affirmer sa positivité.

L'évolution se fit vers la guérison clinique en quatre ou cinq jours. Mais il se produisit une rechute avec angine, adénopathies et fièvre qui guérit d'ailleurs en deux jours.

Au point de vue clinique, cette observation nous paraît bien être celle d'une adéno-lymphoïdite aiguë bénigne. Aucun signe ne permet, en effet, de considérer cette adéno-splénomégalie avec mononucléose comme secondaire.

On peut regretter que, dans l'étude hématologique, l'aspect morphologique des éléments mononucléés ne soit pas mieux décrit.

Ils furent tantôt étiquetés du terme vague d'éléments mononucléés et tantôt appelés monocytes.

Enfin le résultat du deuxième test sérologique pratiqué est difficile à interpréter : ne doit-on pas considérer comme positive une réaction dont le taux est nettement insuffisant, mais qui, qualitativement, est spécifique ?

Dans la *Société Médicale des Hôpitaux de Paris* du 26 mai 1939 *Sohier, Parnet et Bernier* apportent un deuxième cas :

Cliniquement, les signes classiques étaient représentés par : une angine érythémato-pultacée, une fièvre à 39°, des adénopathies douloureuses cervicales, puis généralisées.

L'étude hématologique montra une hyperleucocytose à 16.100 avec 82 % d'éléments mononucléés.

Quatre réactions d'agglutination, échelonnées du troisième au vingt-neuvième jour furent négatives : la première montra un taux de 1/160e, mais les agglutinines furent absorbées par le rein de cobaye.

L'évolution se fit vers la guérison clinique en quatre jours.

Cette brève observation nous paraît typique au triple point de vue : clinique, hématologique et sérologique.

Il nous paraît important de signaler que, quelques jours avant son entrée, le malade avait subi un traitement sulfamidé.

Le 8 novembre 1940, dans la même publication, paraît une observation de *Clément et Delon*. Il s'agit d'un enfant qui présentait cliniquement deux ordres de signes :

Hyperplasie du tissu réticulo-endothélial :

— rhino-pharyngite pseudo-membraneuse;
— importante macropolyadénopathie;
— volumineuse hépatosplénomégalie;

— troubles digestifs par atteinte du tissu lymphoïde intestinal.

Syndrome infectieux :

— température élevée;
— tachycardie et prostration.

Les nombreux examens hématologiques pratiqués décelèrent une hyperleucocytose modérée voisine de 10.000 et une mononucléose à prédominance de monocytes, monoblastes et cellules jeunes atypiques : gros lymphocytes monocytoïdes, lymphoblastes, cellules claires réticulaires et leucoblastes.

Il existait une anémie modérée à 3.500.000 avec légère érythroblastose.

La réaction de Davidsohn pratiquée au vingt-cinquième jour, fut négative.

Il existait une légère augmentation des agglutinines, mais sans modifications qualitatives.

Cette observation, cliniquement typique, était difficile à interpréter au point de vue hématologique.

L'aspect pseudo-leucémique de la lame était inquiétant.

Cependant, un myélogramme sensiblement normal, l'absence d'hémorragie et de déglobulisation, la guérison clinique et hématologique rapides, permirent d'écarter ce diagnostic.

Enfin le test sérologique, pratiqué par Demanche, est indiscutablement négatif.

On doit noter que cet enfant avait présenté, vers quatre et six ans, une fièvre ganglionnaire avec hépatosplénomégalie, et qu'il avait absorbé lui aussi, avant son entrée à l'hôpital, des sulfamides (deux grammes pendant deux jours) expliquant peut-être l'atypie de la lame et l'anémie avec présence de quelques érythroblastes.

Enfin, les deux dernières observations connues de nous ont été rapportées par *Marchall, Facquet et Rouault* dans *Le Sang*, 1942 (p. 51).

Ils signalent d'abord le cas d'une institutrice dont la maladie débuta par un état infectieux indéterminé, avec température à 40°. Le médecin fut amené à administrer une sulfamido-thérapie intensive : 42 grammes en 12 jours. -

Après son entrée à l'hôpital, apparut un ictère léger, avec fièvre variant de 38° à 39° et hépatomégalie. Ces deux signes dits accessoires furent complétés par une splénomégalie et des adénopathies discrètes.

L'angine n'apparut qu'au cours d'une rechute, après guérison apparente.

Les examens du sang montrèrent une anémie modérée à 3.200.000. Il existait une hyperleucocytose variant de 8.000 à 13.000 et augmentation du taux des éléments mononucléés, à prédominance monocytique (70 à 85 %).

Le myélogramme accusait également une forte monocytose. Trois réactions de Paul et Bunnel, pratiquées par Demanche, aux 18e, 25e et 40e jours furent considérées comme négatives.

Cliniquement, nous avons affaire à une forme hépatique de mononucléose infectieuse.

L'examen du sang montrait, à côté d'une monocytose difficilement discutable, quelques modifications moins classiques : une anémie modérée, une granulopénie absolue transitoire et la présence de plaques réticulées en quantité notable, qui paraissent imputables à la sulfamidothérapie imposée au début.

Enfin, si les deux dernières réactions sérologiques sont indiscutablement négatives, la première fut douteuse : il y eut une agglutination augmentée, mais Demanche considéra que l'épreuve de la discrimination qualitative n'était pas assez nette pour déclarer la réaction positive.

Dans la *deuxième observation*, rapportée par ces auteurs, l'attention fut attirée par un syndrome hémorragique, découvert au cours d'une appendicectomie chez une jeune fille. On fut amené à pratiquer un examen de sang :

Le signe du lacet fut négatif, mais l'étude des globules blancs dévoila une ascension de la leucocytose à 30.000, avec monocytose à 69 %.

Cette constatation fit alors rechercher l'adénolymphoïdite, et on découvrit une angine érythémato-pultacée, apyrétique, une curieuse adénopathie unilatérale droite. La rate était percutable sur trois travers de doigts.

L'interrogatoire fit remonter le début de la maladie à la semaine précédente, au cours de laquelle s'était produit un court épisode fébrile avec dysphagie, conjonctivite et coryza.

Deux réactions d'agglutination, pratiquées par Demanche, au 12e et 19e jours, furent formellement négatives.

Notons la fragilité du tissu lymphoïde, que l'on pouvait suspecter d'après l'aspect adénoïdien du visage, et que l'appendicite démontra.

Cette observation apporte un exemple de mononucléose fruste, découverte rétrospectivement.

Son aspect hématologique fut si typique qu'il permit à lui seul de suspecter le diagnostic.

Quant aux réactions sérologiques, les conditions dans lesquelles elles furent exécutées ne permettent pas de discuter la valeur de leurs résultats.

DISCUSSION SYNTHÉTIQUE DE CES SIX CAS

Si nous rapprochons notre observation de celles que nous venons de discuter, nous trouvons six cas d'adéno-lymphoïdite aiguë bénigne, au cours desquelles les réactions d'agglutination se sont montrées négatives.

Ils posent deux ordres de problèmes :

— ou bien il faut intégrer ces observations dans un cadre nosologique différent de celui de la mononucléose infectieuse;

— ou bien il faut contester la valeur des épreuves sérologiques de Paul et Bunnel.

1° Doit-on différencier les syndromes adénolymphoïdiens aigus à réactions de Davidsohn négatives d'une mononucléose infectieuse à sérologie spécifique ?

On peut tout d'abord se demander si les observations rapportées ne représentent pas la réaction d'un terrain particulier à des agressions de natures diverses.

Certains sujets présenteraient une susceptibilité spéciale, congénitale ou acquise, de leur tissu réticulo-endothélial, les prédisposant à répondre à toutes les infections, non pas par la polynucléose habituelle, mais par une réaction monocytique.

Dans l'observation de Clément et le premier cas de Marchal, on relève dans les antécédents des manifestations qui évoquent un terrain lymphatique spécial. L'aspect atypique, par certains côtés, de la maladie qu'ils ont présentée, pouvait permettre de suspecter le caractère secondaire de leur réaction lympho-monocytaire.

Cependant, cliniquement, rien ne confirmait cette hypothèse, aucun des symptômes présentés ne pouvant être considéré comme faisant partie d'une infection étiologique primitive.

Dans les observations de Clément, Sohier, Marchal et la nôtre, la sulfamidothérapie signalée peut aussi avoir amené des modification du système de défense, en diminuant la granulopoïèse et en excitant au contraire le tissu réticulo-endothélial. Cette notion nous paraît intéressante à étudier dans l'avenir. Signalons pourtant que si elle explique l'atypie de la formule leucocytaire, elle ne semble pas à elle seule capable de négativer la réaction d'agglutination, puisque, dans une forme pseudo-leucémique rapportée par Tapie et Albarède, à la Société Médicale de Toulouse, le 23 juin 1944, une sérologie positive confirma le diagnostic

d'adéno-lymphoïdite aiguë, malgré la sulfamidothérapie instituée au début.

Le problème nosologique de ces formes n'est toujours pas résolu.

Sohier tend à diviser les adéno-lymphoïdites aiguës bénignes en deux groupes :

— d'une part, la mononucléose infectieuse vraie, avec augmentation des éléments mononucléés et sérologie positive.

— d'autre part, les diverses manifestations à tendance monocytique tour à tour étiquetées :

angines à monocytes,
angines lymphocytaires,
réticulo-endothéliose monocythémique, etc...

Il nous paraît cependant bien difficile de justifier ce point de vue par l'étude hématologique.

La fréquence des formes de transition entre mononucléaires et monocytes rend très difficile l'interprétation de l'hématogramme. Ces éléments atypiques ne peuvent être classés avec certitude. On ignore tout de leur origine et nous avons vu que les rares examens biopsiques qui ont été faits n'ont permis aucune conclusion.

Les réactions d'agglutination ne permettent pas davantage de trancher le problème. L'observation de Sohier, où la négativité de ce test coïncidait avec une mononucléose indiscutable, doit inciter à la plus grande prudence, ainsi que cet auteur le reconnaît.

Devant la carence hématologique et sérologique, il nous paraît actuellement prématuré d'admettre cette conception nosologique. Seule, la recherche systématique d'observations probantes, avec examens hématologiques et sérologiques précis, permettra peut-être de faciliter la classification de ces cas.

2° Doit-on mettre en doute la valeur du test sérologique ?

La négativité de la réaction au cours de syndromes cliniquement et hématologiquement typiques peut, tout d'abord, être imputée à un terrain immunologique spécial.

On sait qu'il existe des sujets « sérologiquement inertes », incapables de produire des anticorps au cours d'une affection déterminée. Ces faits doivent être rapprochés des formes séronégatives de Davidsohn.

Mais on peut se demander si la réaction elle-même ne peut être mise en cause. Son caractère para-spécifique ne rend pas invraisemblable cette hypothèse. Il existe bien des observations de syphilis primaire ou secondaire dans lesquelles on signale la

négativité des diverses réactions spécifiques. Là, comme ailleurs, les résultats apportés par le laboratoire n'ont pas de valeur absolue.

La sérologie, quand elle est positive, lève les derniers doutes et soulage le clinicien. Elle permet, dans les cas anormaux, d'affirmer un diagnostic hésitant. Eliminant toute subjectivité, elle apporte une certitude scientifique. Par contre, une réponse négative est sans valeur si la symptomatologie est par ailleurs typique.

Comme toujours, la clinique, dans les cas douteux, l'emporte sur le laboratoire et l'on peut conclure, en citant une fois de plus Venati et Molfex :

« Une séro-réaction de Paul et Bunnel positive est d'une importance considérable; mais, si elle demeure douteuse ou négative, elle n'infirme pas un diagnostic fondé sur de solides bases cliniques et hématologiques ».

CONCLUSIONS

I. — L'adéno-lymphoïdite aiguë bénigne avec hyperleucocytose modérée et mononucléose prédominante, nous apparaît, à l'heure actuelle, comme une maladie autonome de nature infectieuse, probablement due à un virus filtrant lymphotrope, de nature encore inconnue.

II. — Elle est caractérisée par un syndrome clinique typique dans les formes classiques avec angine, adénomégalies, état infectieux; — des signes hématologiques, dont les éléments essentiels sont : l'hyperleucocytose modérée et le déséquilibre de la formule leucocytaire au profit des monocytes et des lymphocytes; sans anémie, sans hémorragies et sans trouble de la coagulation; — enfin par un test sérologique constitué par une réaction positive de Paul et Bunnel-Davidsohn.

Ce triple critère clinique, hématologique et sérologique s'ajoute au caractère bénin de la maladie, qui guérit dans tous les cas.

III. — La réaction de Paul et Bunnel basée sur la présence d'agglutinines non absorbables par le rein de cobaye, quasi-spécifique en la matière, se montre, en effet, positive en règle générale. Son apparition relativement précoce, sa durée, sa haute valeur diagnostique viennent très souvent étayer un diagnostic parfois incertain et dissiper un doute pénible, surtout au cours des formes anormales qui sont loin d'être rares.

IV. — Toutefois les travaux critiques de ces dernières années tendent à prouver que cette réaction sérologique « para-spécifique » peut être parfois en défaut; mais il s'agit là, à la vérité, de cas extrêmement rares d'interprétation difficile; ces exceptions confirment en réalité la valeur du test sérologique.

V. — L'interprétation de ces cas demeure difficile, et justifie un certain nombre d'hypothèses dont aucune n'est absolument convaincante, ou bien : le caractère négatif de la réaction de Paul et Bunnel s'explique par le terrain spécial, « inerte », sur lequel évolue la mononucléose infectieuse;

ou bien : la maladie en cours ne constitue pas, à proprement parler, une adéno-lymphoïdite aiguë bénigne authentique, avec ses caractéristiques hématologiques et sa nature infectieuse; il s'agit, au contraire, d'une affection proche parente appartenant au cadre des réticulo-endothélioses aiguës, bénignes ou curables.

VI. — Cette dernière hypothèse, qui tend en réalité à conférer à la réaction de P. et B. un caractère strictement spécifique, permet de concevoir l'A. L. A. B. comme une réticulo-endothéliose aiguë spéciale, qui doit être séparée des formes curables avec test sérologique négatif, selon la classification de Clément et de Sohier.

VII. — Quoi qu'il en soit, on ne saurait perdre de vue la haute valeur des critères cliniques et hématologiques qui permettent d'établir solidement un diagnostic, dans la plupart des cas.

Le Président de la thèse :
SOREL.

Vu : Le Doyen,
CALVET.

Vu et permis d'imprimer :
Toulouse, le 8 février 1947.
Le Recteur,
DOTTIN.

BIBLIOGRAPHIE

BIBLIOGRAPHIE GÉNÉRALE RÉCENTE

ANDRIEU. — **Le diagnostic sérologique de la Mononucléose Infectieuse.** Toulouse Médical.

BALGAIRIES et CHRISTIAENS. — **Le séro-diagnostic de la Mononucléose Infectieuse.** Paris Médical, 10 juin 1939 ; Le Sang, 1939.

CLEMENT. — **Fièvre ganglionnaire et réticulose aiguë monocythémique.** P. M., 19 septembre 1942.

DEMANCHE. — **Le séro-diagnostic de la Mononucléose Infectieuse.** Le Sang, 1938.

— **Evolution des réactions sérologiques au cours de la Mononucléose Infectieuse.** Le Sang, 1939.

DURUPT. — **Le diagnostic sérologique des Mononucléoses Infectieuses.** Presse Médicale, 25 août 1937.

MARCHAL. — **Les maladies actuelles. Adénoylymphoïdite aiguë bénigne,** p. 64.

SOHIER. — **La Mononucélose Infectieuse.** Masson, 1943.

SOHIER - BERNIER - ARRAGAIN. — **La réaction d'agglutination (Paul-Bunel-Davidsohn) au cours de la Mononucléose Infectieuse. Son intérêt diagnostique et nosologique.** Lyon Médical, 21 juin 1942.

TAPIE et ALBAREDE. — **Mononucléose Infectieuse simulant la leucémie aiguë.** Toulouse Médical, octobre 1944.

TREMOLLIERES-LEREBOULLET et DURET. — **Mononucléose Infectieuse à forme hépato-splénique sans adénopathies.** Bulletins et Mémoires de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris, 8 mai 1939.

WORMS et DEMANCHE. — **A propos de la réaction de Paul et Bunnel dans la Mononucléose Infectieuse. Sa date d'apparition.** Bulletins et Mémoires de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris, 30 juin 1939.

BIBLIOGRAPHIE DES CAS DE MONONUCLÉOSE INFECTIEUSE EN DÉSACORD AVEC LA RÉACTION D'AGGLUTINATION

GOUNELLE et FOLLIN. — **Mononucléose avec rechute et syndrome digestif.** Le Sang, 1939, p. 676.

SOHIER-PARNET et BERNIER. — **Mononucléose Infectieuse ; diagnostic sérologique par le test d'agglutination (réation de Paul et Bunnel). Sa valeur pratique.** Bulletins et Mémoires de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris, 26 mai 1939, p. 846.

CLEMENT et DELON. — **Réticulo-endothéliose aiguë monocythémique.** Bulletins et Mémoires de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris, 8 novembre 1940.

MARCHAL-FACQUET et ROUAULT. — **Sur deux cas d'adénolymphoïdite aiguë bénigne en désaccord avec la réaction de Paul et Bunnel.** Le Sang, 1942.

Toulouse — Impr. du Centre, 28, Allée Jean-Jaurès. — Février 1947.